

NATS - Nota Técnica – 036/2022

Data: 06/06/2022

Sector: Gerência de Atenção à Saúde (GAS)/PBH

Tecnologia em Avaliação: Tratamento neoadjuvante do câncer de mama estágio II

Sumário

| | |
|----------------------------------|---|
| 1. Demanda..... | 1 |
| 2. Contexto | 1 |
| 3. Pergunta estruturada | 2 |
| 4. Regulação sanitária | 2 |
| 5. Evidência encaminhadas..... | 2 |
| 6. Evidência encontradas | 2 |
| 7. CONSIDERAÇÕES/CONCLUSÃO | 4 |

1. Demanda

Quimioterapia neoadjuvante em paciente com câncer de mama.

2. Contexto

Paciente de 48 anos diagnosticada com câncer de mama invasor tipo não especial, T1CN1Mx, EC IIb, IHQ: RE positivo 70%, RP 60%, HER-2 positivo 3+ e KI-67 de 27%, biologia tumoral agressiva, enquadrado no estágio II.

Nesse cenário a equipe médica assistente solicitou quimioterapia neoadjuvante com doxorubicina + ciclofosfamida + paclitaxel + trastuzumabe.

A terapia neoadjuvante refere-se ao tratamento sistêmico do câncer de mama antes da terapia cirúrgica definitiva, ou seja, terapia pré-operatória¹.

3. Pergunta estruturada

Paciente – paciente com câncer de mama estágio IIB e HER-2 positivo;

Intervenção – tratamento neoadjuvante

Comparador – tratamento adjuvante

Outcome (desfecho) – sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos.

Pergunta descritiva: O uso da quimioterapia neoadjuvante + ressecção cirúrgica é eficaz e seguro para tratamento de câncer de mama estágio IIB e HER-2 positivo comparado à ressecção cirúrgica?

4. Regulação sanitária

Todos os medicamentos têm registro na ANVISA.

5. Evidência encaminhadas

Nenhuma

6. Evidência encontradas

- Feita pesquisa de relatório de recomendação ou diretrizes da CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde) sobre o assunto:

Foi encontrada Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama da CONITEC publicada em 2019. Neste documento é relatado que a “quimioterapia prévia (neoadjuvante/citorredutora) está indicada nos casos em que a intervenção cirúrgica não é possível (estágios avançados) ou não está indicada (carcinoma inflamatório) ou em casos em que se deseja cirurgia conservadora da mama”. Os estágios avançados referem-se aos estágios IIIA, IIIB e IIIC². A paciente da demanda foi classificada pela equipe médica assistente como estágio IIB.

Também nesse documento há o seguinte relato sobre o uso do trastuzumabe: “A incorporação do trastuzumabe foi inicialmente recomendada pela CONITEC para a quimioterapia do câncer de mama HER-2 positivo à IHQ (caracterizado como duas cruzes confirmado por exame molecular ou como três cruzes), com alto risco de recidiva, em terapia adjuvante (câncer inicial ou câncer locorregionalmente avançado) ou prévia (câncer locorregionalmente avançado)”.

- Feita pesquisa no sumário de evidencia UpToDate sobre o assunto:

No sumário está relatado que a quimioterapia neoadjuvante está indicada nas seguintes situações³:

- Câncer de mama localmente avançado: pacientes com câncer de mama localmente avançado (aquelas com doença em estágio III, lesões T3 ou T4), independentemente do subtipo.
- Pacientes com câncer de mama em estágio I ou II, se a cirurgia conservadora da mama não for possível devido à alta proporção tumor-mama ou se o resultado cosmético previsto for subótimo devido à localização do tumor.
- Para pacientes com tumores T2 e até câncer de mama T1c triplo-negativo ou receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) positivo, em parte para identificar pacientes que podem se beneficiar de tratamentos adicionais no cenário adjuvante se uma resposta patológica completa (pCR) não é alcançada. A paciente da demanda pode se encaixar neste critério.
- Doença linfonodal clinicamente limitada, independentemente do tamanho do tumor primário, com o objetivo de reduzir o estágio dos linfonodos axilares em pacientes com doença linfonodal positiva limitada (cN1). A paciente da demanda pode se encaixar neste critério.
- Pacientes com contraindicações temporárias para cirurgia.

As referências utilizadas pelo UpToDate para embasar as indicações foram os guidelines da ASCO⁴.

O guideline da ASCO sobre terapia sistêmica neoadjuvante publicado em 2021 considera as seguintes indicações⁴:

- Pacientes com câncer de mama HER2 positivo ou triplo negativo (TNBC) de alto risco em que o achado de doença residual orientaria as recomendações relacionadas ao tratamento adjuvante.
- Para reduzir a extensão da cirurgia (cirurgia de conservação da mama e dissecação de linfonodo axilar). Quimioterapia com ou sem terapia direcionada ou terapia endócrina (se receptor-positivo [HR-positivo]) pode ser oferecida.

A primeira indicação foi baseada em 2 estudos. O primeiro com pacientes com câncer de mama HER2 negativo, com isso com uma população diferente da paciente da demanda. O segundo estudo foi ensaio clínico randomizado envolvendo pacientes com câncer de mama precoce HER2-positivo que tinham doença invasiva residual na mama ou axila na cirurgia após receber terapia neoadjuvante contendo um taxano (com ou sem antraciclina) e trastuzumabe⁵. Esses pacientes eram randomizados para receber trastuzumabe emtansine (T-DM1) ou trastuzumabe. O desfecho primário foi sobrevida livre de doença invasiva (definida como ausência de recorrência de tumor de mama invasivo ipsilateral, recorrência de câncer de mama invasivo locorregional ipsilateral, câncer de mama invasivo contralateral, recorrência distante ou morte por qualquer causa). Em uma análise interina, com 1.486 pacientes (743 no grupo T-DM1 e 743 no grupo trastuzumabe), doença invasiva ou morte ocorreu em 91 pacientes no grupo T-DM1 (12,2%) e em 165 pacientes no grupo trastuzumabe (22,2%) (HR 0,50; IC 95%, 0,39 a 0,64; P <0,001).

A segunda indicação foi baseada em estudos que evidenciaram aumento da taxa de conversão de pacientes candidatas para cirurgia conservadora da mama em pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante. Entre os três estudos que embasaram a indicação, um foi com pacientes com câncer de mama HER2 positivo. Esse estudo foi baseado em resultados de ensaio clínico randomizado fase III que comparou lapatinibe (L) ou a combinação de L e trastuzumabe (T) a T administrado em combinação com wP neoadjuvante (paclitaxel semanal) em pacientes no estágio II-III com HER2 positivo⁶. Dos 292 pacientes com avaliações cirúrgicas pré e pós quimioterapia neoadjuvante, 59% não eram candidatas a cirurgia conservadora da mama

na linha de base. Em 43% desses pacientes houve conversão para cirurgia conservadora da mama, com 67% optando pela cirurgia ao invés de mastectomia, com uma taxa de sucesso de 80%.

7. CONSIDERAÇÕES/CONCLUSÃO

- ✓ Há evidência de baixa a moderada qualidade metodológica pelo método GRADE que a quimioterapia neoadjuvante pode reduzir a extensão da cirurgia (cirurgia de conservação da mama e dissecação de linfonodo axilar) e orientar recomendações relacionadas ao tratamento adjuvante.
- ✓ Não há evidência de boa qualidade sobre o papel do tratamento neoadjuvante no desfecho sobrevida global em pacientes com câncer de mama estágio IIB e HER-2 positivo.
- ✓ Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama da CONITEC publicada em 2019, a paciente não tem indicação de quimioterapia neoadjuvante pelos critérios de estadios avançados ou carcinoma inflamatório.

8. Referências

1. William M Sikov, MD, FACP, FNCBCJudy C Boughey, MD, FACSZahraa Al-Hilli, MD, FACS F. General principles of neoadjuvant management of breast cancer. UPTODATE All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: May 2020. | This topic last updated: Jul 15, 2019.
2. CONITEC. *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas Do Carcinoma de Mama.*; 2019.
3. William M Sikov, MD, FACP F. Neoadjuvant therapy for patients with HER2-positive breast cancer. UPTODATE All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: May 2020. | This topic last updated: Jul 15, 2019.
4. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1485-1505. doi:10.1200/JCO.20.03399
5. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628. doi:10.1056/NEJMoa1814017
6. Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, et al. Impact of neoadjuvant therapy on eligibility for and frequency of breast conservation in stage II–III HER2-positive breast cancer: surgical results of CALGB 40601 (Alliance). *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(2):297-304. doi:10.1007/s10549-016-4006-6